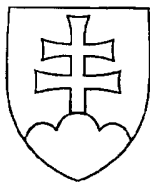


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) **SK**



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

PATENTOVÝ SPIS

(11) Číslo dokumentu:

285 126

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.²⁰⁰⁶:

A61K 31/517

A61K 9/08

A61P 25/00

- (21) Číslo prihlášky: **688-2000**
(22) Dátum podania prihlášky: **10. 11. 1998**
(24) Dátum nadobudnutia účinkov patentu: **1. 6. 2006**
Vestník ÚPV SR č.: **6/2006**
(31) Číslo prioritnej prihlášky: **97203568.7**
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: **17. 11. 1997**
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: **EP**
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: **11. 12. 2000**
Vestník ÚPV SR č.: **12/2000**
(47) Dátum sprístupnenia patentu verejnosti: **1. 6. 2006**
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **PCT/EP98/07321**
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: **WO99/25354**

(73) Majiteľ: **Janssen Pharmaceutica N. V., Beerse, BE;**

(72) Pôvodca: **François Marc Karel Jozef, Beerse, BE;**
Dries Willy Maria Albert Carlo, Beerse, BE;
Basstanie Esther Dina Guido, Beerse, BE;

(74) Zástupca: **Bušová Eva, JUDr., Bratislava, SK;**

(54) Názov: **Vodné submikrónové suspenzie 9-hydroxyrisperidónových esterov mastných kyselín**

(57) Anotácia:
Farmaceutický prostriedok vhodný ako zásobná forma na podávanie intramuskulárnymi alebo podkožnými injekciami obsahuje ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo 9-hydroxyrisperidónového esteru mastnej kyseliny alebo jeho soli, alebo jeho stereoizoméru, alebo zmesi stereoizoméru v submikrónovej forme a farmaceuticky upotrebitelný nosič, pričom farmaceuticky upotrebitelným nosičom je voda a aktívna zložka je v nej suspendovaná, a spôsob prípravy týchto prostriedkov. Farmaceutický prostriedok je vhodný na liečenie psychóz, schizofrénii, schizofrénnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zostalosti a autizme, Tourettovho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

SK 285126 B6

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka farmaceutických prostriedkov vhodných ako zásobná forma na podávanie intramuskulárnymi alebo podkožnými injekciami, obsahujúcich:

1. ako účinnú zložku terapeuticky účinné množstvo 9-hydroxyrisperidónového esteru mastnej kyseliny alebo jeho soli alebo jeho stereoizoméru alebo zmesi stereoizomérov v submikrónej forme a
2. farmaceuticky upotrebitelný nosič; pričom farmaceuticky upotrebitelným nosičom je voda a aktívna zložka je v nej suspendovaná počas postupu prípravy tohto prostriedku.

Vynález ďalej zahŕňa farmaceutický prostriedok na použitie ako liečivo na liečenie psychóz, schizofrénii, schizofraktívnych porúch, neschizofraktívnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zastalosti a autizme, Tourettovho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

Doterajší stav techniky

Risperidón je generická látka 3-[2-[4-(6-fluór-1,2-benzoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]etyl]-6,7,8,9-tetrahydro-2-metyl-4H-pyrido[1,2-a]pyrimidin-4-ónu. Jeho príprava a farmakologická aktivita sú opísané v patente EP-0,196,132 (zodpovedajúci US-4 804 663), kde sú uvedené rôzne bežné farmaceutické dávkové formy, ako tablety, kapsuly, kvapky, čapíky, perorálne roztoky a injekčné roztoky. V praxi sa risperidón normálne podáva v tabletách alebo v pufrovanom perorálnom alebo intramuskulárnom roztoku. Konkrétne roztoky na perorálne alebo intramuskulárne podávanie sú opísané v patente WO-96/01652.

Risperidón je veľmi silné liečivo s relatívne úzkym terapeutickým registrom. Pri predávkovaní môže vyvolať nežiaduce vedľajšie účinky, najskôr extrapyramídálny syndróm (EPS) a menej často hypotenziu (kvôli periférnej alfa-adrenergetickej aktivite). Na vyvolanie antipsychotického účinku je celková denná dávka u pacientov v rozmedzí 2 až 8 mg; na zmiernenie porúch správania v súvislosti s neurodegeneratívnymi zmenami je obvykle menšia a je medzi 0,5 až 2 mg. Rozdiely medzi jednotlivcami a ďalšie medicácie môžu vyžadovať úpravu dávkovania.

Je známe, že risperidón je metabolizovaný na 9-hydroxyrisperidón, ktorý má farmakologický profil a potenciál porovnateľný s východiskovým risperidónom, ale ktorý má dlhší polčas vylúčenia. Risperidón je distribuovaný a vylučovaný mozgovým tkanivom rýchlejšie ako jeho metabolit 9-hydroxyrisperidón. 9-Hydroxyrisperidón, jeho enantiomérmé formy a estery s C_{2-20} alkánovými kyselinami sú opísané v EP-0,368,388 (zodpovedá US-5 158 952 a US-5 254 556). Uvedené estery sa tu považujú za potenciálne využiteľné proformy aktívneho metabolitu risperidónu na použitie vo farmaceutických prostriedkoch.

Z radu dôvodov je žiaduce podávať risperidón v prostriedkoch s dlhodobým uvoľňovaním, čo je efektívne dlhší čas, výhodne 3 týždne a viac, najmä 1 mesiac.

WO-94/25460 (zodpovedá EP-0,697,019) sa týka prvých takých prostriedkov a zahŕňa soľ risperidónu a kyseliny pamoovej, čo je vo vode ťažko rozpustná soľ risperidónu, ktorú možno suspendovať vo farmaceuticky upotrebitelnom nosiči, ako je voda alebo olej, a môže sa podávať podkožne alebo do svalu. Táto soľ má ale farmakokinetické vlastnosti, ktoré nie sú ideálne. Uvoľňovanie aktívnej zložky z prostriedku je príliš rýchle, čo vedie k počiatočnej

pomerne vysokej koncentrácii v plazme a neadekvátnej dĺžke pôsobenia. Obidve tieto vlastnosti treba zlepšiť prostredníctvom skutočne účinného prostriedku s dlhodobým uvoľňovaním.

Prihláška WO-95/13814 obsahuje prostriedky s dlhodobým uvoľňovaním na parenterálne podávanie, pričom risperidón je obsiahnutý v mikrokapsulách z biokompatibilného, biodegradovateľného, stenu tvoriaceho materiálu; napríklad polyméru, ako je *dl*-(polylaktidkoglykolid). Mikrokapsuly majú vhodné farmakokinetické vlastnosti, ale vyžadujú sofistikovaný postup prípravy v zariadení postavenom na mieru.

Prihláška PCT/F-P97/02504 uvádza vodné suspenzie esterov mastných kyselín s 9-hydroxyrisperidónom vo vode, pričom proforma aktívnej zložky je v mikronizovanej forme. Tieto prostriedky sú ale prekvapivo príliš dlhodobé pôsobiace na terapeutické použitie u človeka.

Z toho vyplýva potreba účinného ľahko dostupného dlhodobého pôsobiaceho prostriedku obsahujúceho risperidón alebo jeho derivát.

V doterajšom stave techniky sú dobre známe nanočastice a sú opísané napríklad v patente EP-A-0,499,299. Tieto častice sú tvorené kryštalickým liečivom, na ktorého povrchu častic je adsorbovaný modifikátor povrchu, takže efektívna priemerná veľkosť častice je menšia ako 400 nm. Taktiež je známe, že uvedené častice sú veľmi vhodné na prípravu vo vode málo rozpustných aktívnych zložiek.

Podstata vynálezu

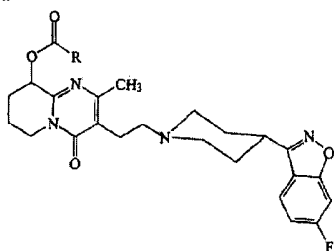
Predkladaný vynález je výsledkom výskumu a vývoja účinného, dobre tolerovaného, prostriedku s dlhodobým uvoľňovaním obsahujúceho ester 9-hydroxyrisperidónu a alkánovej kyseliny, ktorý je terapeuticky účinný minimálne tri týždne a viac, najmä 1 mesiac. Výrazom „účinný aspoň tri týždne a viac“ sa mieni, že koncentrácia aktívnej zložky v plazme (9-hydroxyrisperidón; voľný alkohol uvoľnený hydrolýzou esteru alkánovej kyseliny) neklesne pod 10 ng/ml. Na druhej strane, aby sa dal prostriedok nazývať ako „vhodný“ nesmie koncentrácia v plazme v žiadnom okamihu prekročiť prahovú hodnotu 100 ng/ml. Prahová hodnota je stredná koncentrácia v plazme počas dlhšej časovej periódy, napríklad dlhšie ako 15 minút, nad ktorou pacienti môžu trpieť nežiaducimi vedľajšími účinkami, alebo naopak koncentrácia v plazme, keď je ešte prostriedok systémicky tolerovaný. Prahová hodnota neplatí pre krátkodobú vysokú koncentráciu v plazme počas prechodnej časovej periódy, napríklad menej ako 15 minút, ktorá môže byť spôsobená napríklad neočakávaným impulzom uvoľnenia aktívnej zložky.

Obidve predchádzajúce požiadavky, aby koncentrácia v plazme neklesla pod minimálnu terapeutickú koncentráciu, ale taktiež neprekročila prahovú hodnotu, nad ktorou dochádza k vedľajším účinkom, sú základnými požiadavkami, aby súčasné prostriedky s dlhodobým uvoľňovaním vyhoveli použiteľnosti u určených pacientov. Obmedzenie počtu podaní liečiva a vedľajších nežiaducich účinkov po každom podaní nepochybne lepšie vyhovie liečeným pacientom. Ale okrem týchto základných požiadaviek možno nájsť rad ďalších vlastností, ktoré lepšie vyhovujú liečeným pacientom; najzrejmejšie dve sú dobrá lokálna tolerancia a ľahkosť podávania.

Dobrá lokálna tolerancia znamená minimálne dráždenie a zápal na mieste injekcie; ľahkosť podávania sa týka veľkosti ihly a času potrebného na podanie dávky prostriedku s liečivom. Okrem toho musia byť tieto prostriedky stabilné a

musia mať za normálnych podmienok čas expirácie minimálne dva roky.

Výskum a vývoj vhodného, dobre tolerovaného prostriedku s dlhodobým uvoľňovaním obsahujúceho ester 9-hydroxyrisperidónu a alkánovej kyseliny, ktorý vyhovie uvedeným požiadavkám, viedol k záveru, že farmaceutický prostriedok vhodný na dlhodobé uvoľňovanie a podávanie injekciami do svalu a pod kožu musí obsahovať: disperziu častíc obsahujúcich terapeuticky účinné množstvo kryštalického esteru 9-hydroxyrisperidónu a mastnej kyseliny vzorca



alebo jeho soli, alebo stereoisoméru alebo zmesi jeho stereoisomérov, pričom R reprezentuje lineárnu alkylovú skupinu obsahujúcu 9 až 19 atómov uhlíka; na povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku v množstve schopnom udržať špecifický povrch väčší ako $4 \text{ m}^2/\text{g}$ (čo zodpovedá efektívnej priemernej veľkosti častíc menšej ako 2000 nm), vo farmaceuticky upotrebitel'nom nosiči obsahujúcom vo-

Prekvapivo sa zistilo, že vodné suspenzie mikronizovaného esteru 9-hydroxyrisperidónu s C_{10-20} alkánovými kyselinami (kde R reprezentuje lineárnu alkylovú skupinu obsahujúcu 9 až 19 atómov uhlíka) majú u ľudí výnimočne dlhodobý účinok - na rozdiel od testovaných zvierat, konkrétne psův. Tento fakt je prekvapivý, pretože farmakokinetika liečiv u ľudí a psův býva často porovnateľná. Farmakokinetické vlastnosti vodných suspenzií esteru 9-hydroxyrisperidónu s alkanovými kyselinami u ľudí závisia od veľkosti častíc omnoho viac, ako sa predtým predpokladalo.

Uvedené C_{10-20} alkánové kyseliny sú vybrané zo skupiny, ktorú tvorí kyselina dekanová (kaprinová), undekánová, dodekánová (lauróvá), tridekánová, tetradekánová (myristová), pentadekánová, hexadekánová (palmitová), heptadekánová, oktadekánová (stearová), nonadekánová a eikosánová kyselina. Zistilo sa, že najlepší z hľadiska farmakokinetiky i tolerance je ester s C_{15} (pentadecylóvým) reťazcom a aktívnou zložkou zodpovedajúcou 9-hydroxyrisperidónpalmitátu.

Nanočastice podľa predkladaného vynálezu majú na svojom povrchu adsorbovanú povrchovo aktívnu látku alebo modifikátor povrchu v množstve dostatočnom na udržanie špecifického povrchu väčšieho ako $4 \text{ m}^2/\text{g}$ (t. j. zodpovedajúceho priemernej veľkosti častíc menšej ako 2000 nm), výhodne špecifického povrchu väčšieho ako $6 \text{ m}^2/\text{g}$, a najmä výhodne v rozsahu 10 až $16 \text{ m}^2/\text{g}$. Vhodné modifikátory povrchu sú tie, ktoré sa fyzikálne viažu na povrch aktívneho činidla, ale chemicky nereagujú.

Vhodné modifikátory povrchu sú vybrané zo skupiny, ktorú tvoria známe organické a anorganické farmaceutické excipienty. Tieto excipienty zahŕňajú rôzne polyméry, nízkomolekulové oligoméry, prírodné produkty a povrchovo aktívne látky. Vhodné modifikátory povrchu zahŕňajú neiónogénne a aniónové povrchovo aktívne látky. Reprezentatívnymi príkladmi excipientov sú želatína, kazeín, lecitín (fosfatidy), arabská guma, cholesterol, tragakant, kyselina stearová, benzalkóniumchlorid, stearan vápenatý, glycerylmonostearát, cetostearylalkohol, cetomakrogolový

emulgačný vosk, sorbitanové estery, polyoxyetylénalkylétery, napríklad makrogoétery, ako cetomakrogol 1000, polyoxyetylénové deriváty pižmového oleja, polyoxyetylén-sorbitanové estery mastných kyselín, napríklad komerčne dostupné Tween®, polyetylénglykoly, polyoxyetylénstearáty, koloidná kremelina, fosfáty, dodecylsulfát sodný, karboxymetylcelulóza vápenatá, karboxymetylcelulóza sodná, metylcelulóza, hydroxyetylcelulóza, hydroxypropylcelulóza, ftalát hydroxy-propylmetylcelulózy, amorfná celulóza, kremičitan horečnatohlinitý, trietanolamin, polyvinylalkohol (PVA), poloxaméry, tyloxapol a polyvinylpyrrolidón (PVP). Väčšina z týchto excipientov je podrobne opísaná v knihe *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, American Pharmaceutical Association a The Pharmaceutical Society of Great Britain, Pharmaceutical Press, 1986. Modifikátory povrchu sú komerčne dostupné a/alebo ich možno pripraviť technikami v tomto odbore známymi. Navyše možno použiť dva alebo viac modifikátorov v zmesi.

Osobitne výhodnými modifikátormi povrchu sú polyvinylpyrrolidón; tyloxapol; poloxaméry, ako Pluronic™ F68, F108 a F127, čo sú blokové kopolyméry etylénoxidu a propylénoxidu dostupné od spoločnosti BASF; poloxamíny, ako Tetronic™ 908 (T908), čo je tetrafunkčný blokový kopolymér odvodený zo sekvenčnej adície etylénoxidu a propylénoxidu na etyléndiamin dostupný od spoločnosti BASF; dextrán; lecitín; Aerosol OT™ (AOT), čo je dioktylester sodnej soli kyseliny sulfofantárovej dostupný od spoločnosti Cytec Industries; Duponol™ TMP, čo je laurylsulfát sodný dostupný od spoločnosti DuPont; Triton™ X-200, čo je alkylarylpolýetersulfonát dostupný od spoločnosti Rohm and Haas; Tween™ 20, 40, 60 a 80, čo sú polyoxyetylén-sorbitan-estery mastných kyselín dostupné od spoločnosti ICI Speciality Chemicals; Span™ 20, 40, 60 a 80, čo sú sorbitanestery mastných kyselín; Arlacel™ 20, 40, 60 a 80, čo sú sorbitanestery mastných kyselín od spoločnosti Hercules, Inc.; Karbowax™ 3550 a 934, čo sú polyetylénglykoly od spoločnosti Union Carbide; Crodesta™ F110, čo je zmes stearátu sacharózy a distearátu sacharózy od spoločnosti Croda Inc.; Crodesta™ SL-40 od spoločnosti Croda, Inc.; hexyldecyltrimetylamóniumchlorid (CTAC); albumín hovädzieho séra SA90HCO, čo je $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{CH}_2(\text{CON}(\text{CH}_3)\text{CH}_2(\text{CHOH})_4\text{CH}_2\text{OH})_2$. Zistilo sa, že obzvlášť výhodné sú tyloxapol a poloxamér, výhodne Pluronic™ F108 a Pluronic™ F68.

Pluronic™ F108 zodpovedá poloxaméru 338 a je to blokový kopolymér polyoxyetylénu a polyoxypropylénu, ktorý všeobecne zodpovedá vzorcu $\text{HO}[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_x[\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{O}]_y[\text{CH}_2\text{CH}_2\text{O}]_z\text{H}$, kde stredné hodnoty parametrov x, y a z sú 128, 54 a 128. Ďalšie komerčné názvy poloxaméru 338 sú Hodag Nonionic™ 1108-F od spoločnosti Hodag a Synperonic™ PE/F108 od spoločnosti ICI Americas.

Optimálne relatívne množstvo antipsychotického činidla a modifikátora povrchu závisí od rôznych parametrov. Optimálne množstvo modifikátora povrchu môže napríklad závisieť od konkrétne zvoleného antipsychotického činidla a modifikátora povrchu, od kritickéj koncentrácie micel modifikátora povrchu, ak tvorí micely, od plochy povrchu antipsychotického činidla atď. Špecifický modifikátor povrchu je výhodne prítomný v množstve 0,1 až 1 mg na meter štvorcový plochy povrchu antipsychotického činidla. V prípade, že sa ako antipsychotické činidlo použije 9-hydroxyrisperidónpalmitát a ako modifikátor povrchu Pluronic™ F108, je výhodné relatívne hmotnostné množstvo obidvoch zložiek 6 : 1.

To, že efektívna priemerná veľkosť častíc je menšia ako 2000 nm, znamená, že aspoň 90 % častíc má priemer menší ako 2000 nm (pri meraní obvyklými technikami, ako je sedimentačná prietoková frakcionácia, fotónová korelačná spektroskopia alebo disková centrifúga). S odkazom na efektívnu priemernú veľkosť častíc je výhodné, keď má aspoň 95 %, výhodnejšie 99 % častíc veľkosť menšiu, ako je efektívna priemerná veľkosť častíc, t. j. 2000 nm. Najvýhodnejšie je, keď takmer všetky častice majú veľkosť menšiu ako 2000 nm.

Častice podľa predkladaného vynálezu možno pripraviť postupom, ktorý zahŕňa dispergovanie antipsychotického činidla v kvapalnom disperznom médiu a použitie mechanických prostriedkov (v prítomnosti roztieracieho média) na zníženie veľkosti častíc antipsychotického činidla na efektívnu priemernú veľkosť častíc menšiu ako 2000 nm. Veľkosť častíc sa môže znížiť v prítomnosti modifikátora povrchu. Alternatívne môžu byť častice spojené s modifikátorom povrchu až po rozotretí.

Všeobecný postup prípravy častíc podľa predkladaného vynálezu zahŕňa:

- a) získanie antipsychotického činidla v mikronizovanej forme;
- b) pridanie mikronizovaného antipsychotického činidla do kvapalného média za vzniku prípravnej zmesi; a
- c) podrobenie prípravnej zmesi pôsobeniu mechanických prostriedkov v prítomnosti roztieracieho média s cieľom znížiť efektívnu priemernú veľkosť častíc.

Vybrané antipsychotické činidlo v mikronizovanej forme sa získa komerčne alebo sa pripraví technikami, ktoré sú v tomto odbore známe. Výhodná je veľkosť častíc mikronizovaného antipsychotického činidla menšia ako 100 μm , čo sa stanoví preosievacou analýzou. Ak je veľkosť častíc mikronizovaného antipsychotického činidla väčšia ako 100 μm , je výhodné znížiť veľkosť častíc mikronizovaného antipsychotického činidla tak, aby bola menšia ako 100 μm .

Mikronizované antipsychotické činidlo potom možno pridať do kvapalného média, v ktorom je takmer nerozpustné, čím vznikne prípravná zmes. Koncentrácia antipsychotického činidla podľa predkladaného vynálezu v kvapalnom médiu (hmotnostný pomer) sa môže značne líšiť v závislosti od vybraného antipsychotického činidla, vybraného modifikátora povrchu a ďalších faktorov. Vhodná koncentrácia antipsychotického činidla v prostriedku je od 0,1 do 60 %, výhodne od 0,5 do 30 %, výhodnejšie 7 % hmotnosť/objem.

Výhodnejší postup zahŕňa pridanie modifikátora povrchu k prípravnej zmesi pred jej podrobením mechanickým prostriedkom na zníženie efektívnej priemernej veľkosti častíc. Koncentrácia modifikátora povrchu (hmotnostný pomer) môže byť od 0,1 % do 90 %, výhodne od 0,5 % do 80 %, výhodnejšie 7 % hmotnosť/objem.

Prípravnú zmes možno priamo podrobiť pôsobeniu mechanických prostriedkov na zníženie efektívnej priemernej veľkosti častíc v disperzii na menej ako 2000 nm. Priame použitie zmesi je výhodné, ak sa na roztieranie používa guľový mlyn. Alternatívne možno antipsychotické činidlo a prípadne modifikátor povrchu dispergovať v kvapalnom médiu použitím vhodného miešania napríklad valčekového mlyna alebo Cowlovej miešačky, kým sa nezíska homogénna zmes.

Mechanickými prostriedkami na ľahké zníženie efektívnej priemernej veľkosti častíc antipsychotického činidla môže byť disperzný mlyn. Vhodné disperzné mlyny zahŕňajú guľový mlyn, roztierací mlyn, vibračný mlyn, planetárny mlyn a mlyny s roztieracím médiom, ako pieskový a

guľôčkový mlyn. Mlyny s roztieracím médiom sú výhodné kvôli relatívne kratšiemu času mletia potrebnému na dosiahnutie potrebného zníženia veľkosti častíc. Na mletie s roztieracím médiom je viskozita prípravnej zmesi výhodne kdekolvek medzi 0,1 a 1 Pa.s. Pre guľový mlyn je viskozita prípravnej zmesi výhodne kdekolvek medzi 1 a 100 mPa.s.

Roztieracie médiom na zníženie veľkosti častíc možno vybrať z tuhých médií výhodne so sférickým tvarom s priemernou veľkosťou menšou ako 3 mm a výhodnejšie ako 1 mm. Také médiom môže poskytnúť častice požadované podľa predkladaného vynálezu za kratší čas a za menšieho opotrebovania mlecieho zariadenia. Usudzuje sa, že výber materiálu na roztieracie médiom nie je zásadne dôležitý, ale sklo, 95 % ZrO stabilizovaný horčíkom a kremičitan zirkoničitý sú médiá, ktoré poskytujú častice s kontamináciou, ktorá sa považuje za prijateľnú na prípravu farmaceutických prostriedkov. Vhodné sú aj ďalšie médiá, ako polymérne koráliky, nehrdzavejúca oceľ, titán, oxid hlinitý a 95 % ZrO stabilizovaný ytriom. Vhodné roztieracie médiom má hustotu väčšiu ako 2,5 g/cm³ a je to 95 % ZrO stabilizovaný horčíkom polymérne koráliky.

Čas roztierania sa značne líši a závisí hlavne od konkrétnych zvolených mechanických prostriedkov a podmienok spracovania. Pri valčekových mlynoch môže byť nutný čas aj 2 dni a viac.

Veľkosť častíc sa musí znižovať pri teplote, keď sa nerozkladá antipsychotické činidlo. Obvykle je vhodná teplota menšia ako 30 až 40 °C. V prípade potreby môže byť zariadenie chladené bežným spôsobom. Postup sa výhodne uskutočňuje za podmienok okolitej teploty a pri tlaku, ktorý je bezpečný a účinný na roztierací proces.

Ak v prípravnej zmesi nebol modifikátor povrchu, musí sa po rozotretí pridať do disperzie v množstve opísanom na prípravnú zmes vyššie. Potom možno disperziu premiešať napríklad intenzívnym pretrepávaním. Prípadne možno disperziu podrobiť ultrazvuku použitím napríklad zdroja ultrazvukovej energie.

Vodné prostriedky podľa predkladaného vynálezu výhodne ďalej obsahujú suspendujúce činidlo a tlmivý roztok a prípadne jednu alebo niekoľko konzervačných látok a izotonikum. Jednotlivé zložky môžu zároveň fungovať ako dve alebo viac takých činidiel zároveň, napríklad pôsobiť ako konzervačná látka a tlmivý roztok alebo ako tlmivý roztok a izotonikum.

Vhodnými suspendujúcimi činidlami na použitie vo vodných suspenziách podľa predkladaného vynálezu sú deriváty celulózy, napríklad metylcelulóza, karboxymetylcelulóza sodná a hydroxy-propylmetylcelulóza, polyvinylpyrrolidón, algináty, chitosán, dextrány, želatína, polyetylén-glykoly, polyoxyetylén- a polyoxypropylén-étery. Karboxymetylcelulóza sodná sa výhodne používa v koncentracii 0,5 až 2 %, najvýhodnejšie 1 % (hmotnosť/objem). Vhodnými zvlhčujúcimi činidlami na použitie vo vodných suspenziách podľa predkladaného vynálezu sú polyoxyetylénové deriváty sorbitanových esterov, napríklad polysorbát 20 a polysorbát 80, lecitín, polyoxyetylén- a polyoxypropylén-étery, deoxycholát sodný. Polysorbát 20 sa výhodne používa v koncentracii 0,5 až 3 %, výhodnejšie 0,5 až 2 %, najvýhodnejšie 1,1 % (hmotnosť/objem).

Vhodnými tlmivými roztokmi sú soli slabých kyselín a použijú sa v množstve dostatočnom na udržanie neutrálnej až veľmi slabo zásaditej disperzie (do pH 8,5), výhodne v oblasti pH 7 až 7,5. Osobitne výhodné je použitie zmesi bezvodého (typicky 0,9 %; hmotnosť/objem) a monohydrátu dihydrogenfosforečnanu sodného (typicky 0,6 % hmotnosť/objem). Tento tlmivý roztok udržiava tiež disper-

ziu izotonickú a navyše menej náchylnú na zrážanie esteru, ktorý je v nej obsiahnutý.

Konzervačnými látkami sú antimikrobiálne a antioxi-dačné látky vybrané zo skupiny, ktorú tvorí kyselina benzoová, benzyl-alkohol, butylovaný hydroxyanizol, butylovaný hydroxytoluén, chlórbutol, galát, hydroxybenzoát, EDTA, fenol, chlórkrezol, metakrezol, benzetóniumchlorid, myristyl- γ -pikoliniumchlorid, fenymerkuriacetát a thimerosal. Výhodný je benzylalkohol použitý v koncentrácii do 2 % hmotnosť/objem, výhodne do 1,5 % hmotnosť/objem.

Izotonikami sú napríklad chlorid sodný, dextróza, manitol, sorbitol, laktóza, síran sodný. Suspenzie výhodne obsahujú 0 až 10 % hmotnosť/objem izotonika. Manitol možno použiť v koncentrácii od 0 do 7 %. Výhodnejšie sa ale použije jeden alebo niekoľko elektrolytov, pretože ióny pomáhajú brániť zrážaniu suspendovaného esteru, a to v množstve od 1 do 3 % hmotnosť/objem, najvýhodnejšie od 1,5 do 2 % hmotnosť/objem. Ako izotonika výhodne slúžia elektrolyty tlmivého roztoku.

Veľmi žiaducou vlastnosťou prostriedku pre dlhú pôsobiacu injekcie je ľahkosť podávania. Také injekcie by mali byť použiteľné s čo najtenšou ihlou a v čo najkratšom čase. To možno dosiahnuť vodnou suspenziou podľa predkladaného vynálezu pri dodržaní viskozity do 75 mPa's, výhodne do 60 mPa's. Vodné suspenzie s takou viskozitou alebo nižšou možno ľahko natiahnuť do striekačky (napríklad z ampulky) a injektovať tenkou ihlou (napríklad ihlou 21 G 1^{1/2}, 22 G 2 alebo 22 G 1^{1/4}).

Vodné suspenzie podľa predkladaného vynálezu ideálne obsahujú minimum ďalších zložiek a maximum proformy liečiva, ktoré sa môže tolerovať, kvôli zaistieniu minimálneho objemu dávky. Taký prostriedok preto výhodne obsahuje (hmotnosť/celkový objem prostriedku):

- a) od 3 do 20 % (hmotnosť/objem) proformy liečiva;
- b) od 0,5 do 2 % (hmotnosť/objem) zvlhčujúceho činidla;
- c) jeden alebo niekoľko tlmivých roztokov schopných udržať zmes neutrálnu až veľmi slabozásaditú (pH 8,5);
- d) od 0,5 do 2 % (hmotnosť/objem) suspendujúceho činidla;
- e) do 2 % (hmotnosť/objem) konzervačných látok; a
- f) vodu do 100 %.

S ohľadom na využiteľnosť 9-hydroxyrisperidónu pri liečení radu porúch sa predkladaný vynález týka aj opísaných farmaceutických prostriedkov na použitie ako liečivo pri liečení psychóz, schizofrénii, schizoaфекtívnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zaostalosti a autizme, Tourettevho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

Predkladaný vynález ďalej zahŕňa použitie uvedenej zmesi na prípravu liečiva na liečenie psychóz, schizofrénii, schizoaфекtívnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zaostalosti a autizme, Tourettevho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

Predkladaný vynález ďalej zahŕňa spôsob liečenia teplokrvných zvierat a najmä ľudí trpiacich poruchami zo skupiny psychóz, schizofrénii, schizoaфекtívnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zaostalosti a autizme, Tourettevho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti, pričom uvedený spôsob zahŕňa podávanie terapeuticky účinného množstva opísanej vodnej suspenzie. Uvedený prostriedok sa typicky podáva každé tri týždne alebo pokiaľ možno ešte

v dlhších intervaloch. Dávkovanie je od 2 do 4 mg/kg telesnej hmotnosti.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Nasledujúce príklady sú uvedené na ilustráciu predkladaného vynálezu.

Experimentálna časť

A. Príprava 9-hydroxyrisperidónpalmitátu (esteru)
N,N'-Dicyklohexylkarbodiimid (1,39 g; 6,8 mmol) sa pridá k roztoku kyseliny hexadekánovej (1,54 g; 6 mmol) v dichlór-metáne (140 ml) a pri teplote miestnosti sa mieša 10 minút. K reakčnej zmesi sa pridá 9-hydroxyrisperidón (2,13 g; 5 mmol) a potom 4-pyrolidínpyridín (93 mg; 0,63 mmol). Zmes sa tri dni mieša pri teplote miestnosti. Potom sa k reakčnej zmesi pridá voda (200 ml) a trikrát sa extrahuje chloroformom (100 ml). Spojené organické vrstvy sa vysušia síranom horečnatým, prefiltrujú a odparia. Zmes sa prevrství diizopropyléterom (100 ml), prefiltruje a prekryštalizuje z izopropylalkoholu (60 ml). Vzniknuté kryštály sa odfiltrujú a vysušia a získa sa 9-hydroxyrisperidónpalmitát (ester, 2,67 g; 80,4 %).

B. Príklady prostriedkov

Uvedené prostriedky sa pripravujú podľa nasledujúceho všeobecného postupu. Vo vode sa rozpustí povrchovo aktívna látka, suspendujúce činidlo a tlmivý roztok miešaním pri teplote miestnosti a roztok sa sterilizuje zahrievaním pri 121 °C 30 minút. Aktívna zložka (mikronizovaná) sa sterilizuje gama ožarovaním pri 25 kGy a za sterilných podmienok sa suspenduje vo vopred pripravenom roztoku. Vhodné ampulky sa naplnia suspenziou a roztieracím médiom na 30 % svojho celkového objemu a potom sa otáčajú niekoľko hodín pri 50 ot/min. Submikronový prostriedok sa potom preosieva za odstránenia roztieracieho média a skladuje sa za sterilných podmienok.

Prostriedok A

(mikronizovaný) sa otáča 0 hodín, prostriedok B 4 hodiny, prostriedok C 7 hodín a prostriedok D 39 hodín.

Zloženie	(hmotnosť/objem)
9-hydroxyrisperidónpalmitát (4,5 % 9-hydroxyrisperidón)	7,02 %
polysorbát 20	1,1 %
karboxymetylcelulóza	
sodná 30 mPa's	1 %
benzylalkohol parenterálny	1,5 %
bezvodý hydrogenfosforečnan sodný	0,9 %
monohydrát dihydrogenfosforečnanu sodného	0,6 %
voda	do 100 %.

Viskozita a pH pre každú takto získanú submikronovú disperziu boli nasledujúce:

Prostriedok	pH	Viskozita
A	8,19	± 7 mPa's
B	7,9	± 8 mPa's
C	8,02	± 9 mPa's
D	7,98	± 10 mPa's

Distribúcia veľkosti častíc sa meria použitím zariadenia Mastersizer X a špecifický povrch použitím zariadenia

Mastersizer S. Pre prostriedky A-D sa získajú nasledujúce hodnoty:

Prostriedok	Veľkosť častíc (μm)			Špecifický povrch (m ² /g)
	10%	50%	90%	
A	2,51	6,03	7,64	1,3
B	0,62	1,38	6,83	6,5
C	0,52	0,74	1,15	13,5
D	0,43	0,52	0,65	> 15

Prostriedky C a D sa podrobia testu trojmesačnej stability a pre skladované prostriedky C a D sa získajú nasledujúce hodnoty:

Prostriedok	Veľkosť častíc (μm)			Špecifický povrch (m ² /g)
	10%	50%	90%	
C	0,27	0,40	0,62	13,5
D	0,52	0,75	1,18	nestanovené

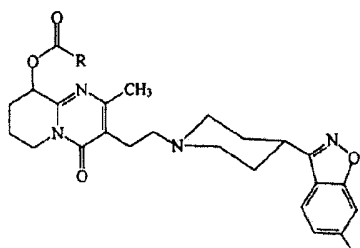
C. Farmakologické príklady

C.1. Farmakologické testovanie prostriedku F1 a analogických olejových prostriedkov. Každý zo štyroch prostriedkov A-D sa podá do svalu (m. biceps femoris) testovacím psom - biglom - na zadnej ľavej končatine v množstve 2,5 mg/kg telesnej hmotnosti použitím ihly 21 G 1^{1/2} BD Microlance; práca so striekačkou bola bez problémov. Počas dvoch mesiacov sa odoberali vzorky krvi na stanovenie hladiny 9-hydroxyrisperidónu v plazme. Z experimentálnych údajov sa vypočítali nasledujúce farmakokinetické parametre (stredná hodnota ± štandardná odchýlka):

Prostriedok	C _{max} (ng/ml)	T _{max} (dni)	AUC _{0-∞} (ng·h/ml)
A	41,1 (±22,1)	12 (±5)	19 487 (±7697)
B	86,4 (±30,5)	7 (±3)	25 769 (±9782)
C	139 (±33)	1,8 (±1,5)	28 603 (±4305)
D	132 (±60)	6,3 (±1,5)	34 852 (±14 055)

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Farmaceutický prostriedok, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je vhodný ako prostriedok s dlhodobým uvoľňovaním na intramuskulárne alebo podkožné podávanie injekciami, obsahujúci disperziu častíc tvorených hlavne terapeuticky účinným množstvom esteru 9-hydroxyrisperidónu a mastnej kyseliny vzorca (I)



alebo jeho sol', alebo stereoizomér alebo zmes jeho stereoizomérov, pričom R reprezentuje lineárnu alkylovú skupinu obsahujúcu 9 až 19 atómov uhlíka, s povrchovo aktívnou látkou adsorbovanou na povrchu v množstve schopnom udržať špecifický povrch väčší ako 4 m²/g (čo zodpovedá efektívnej priemernej veľkosti častíc menšej ako 2000 nm) vo farmaceuticky upotrebitel'nom nosiči obsahujúcom vo-
du.

2. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že R reprezentuje lineárny reťazec obsahujúci 15 atómov uhlíka (pentadecylovú skupinu) a aktívnou zložkou je ester 9-hydroxyrisperidónpalmitát.

3. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ďalej obsahuje suspendujúce činidlo a prípadne jednu alebo niekoľko konzervačných látok, tlmivý roztok a izotonizujúce činidlo.

4. Prostriedok podľa nároku 3, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že suspendujúcim činidlom je karboxymetylcelulóza sodná a povrchovo aktívnou látkou je polysorbát 20.

5. Prostriedok podľa nároku 4, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že ochrannou látkou je benzylalkohol a izotonizujúcim činidlom je manitol alebo fosfátový tlmivý roztok.

6. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že má viskozitu menšiu ako 75 mPa·s.

7. Prostriedok podľa nároku 1, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že obsahuje v hmotnostnom pomere proti celkovému objemu prostriedku:

- a) od 3 do 20 % (hmotnosť/objem) proformy liečiva;
- b) od 0,5 do 2 % (hmotnosť/objem) zvlhčujúceho činidla;
- c) jeden alebo niekoľko tlmivých roztokov schopných udržať zmes neutrálnu až veľmi slabozásaditú (do pH 8,5);
- d) od 0,5 do 2 % (hmotnosť/objem) suspendujúceho činidla;
- e) do 2 % (hmotnosť/objem) konzervačných látok; a
- f) vodu do 100 %.

8. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7, **v y z n a č u j ú c i s a t ý m**, že je určený na použitie ako liečivo na liečenie psychóz, schizofrénii, schizoafektívnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zaostalosti a autizme, Tourettovho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

9. Použitie prostriedku podľa ktoréhokoľvek z nárokov 1 až 7 na prípravu liečiva na liečenie psychóz, schizofrénie, schizoafektívnych porúch, neschizofrénnych psychóz, porúch správania spojených s neurodegeneratívnymi poruchami, napríklad demencie, porúch správania pri mentálnej zaostalosti a autizme, Tourettovho syndrómu, bipolárnej mánie, depresie a úzkosti.

Koniec dokumentu